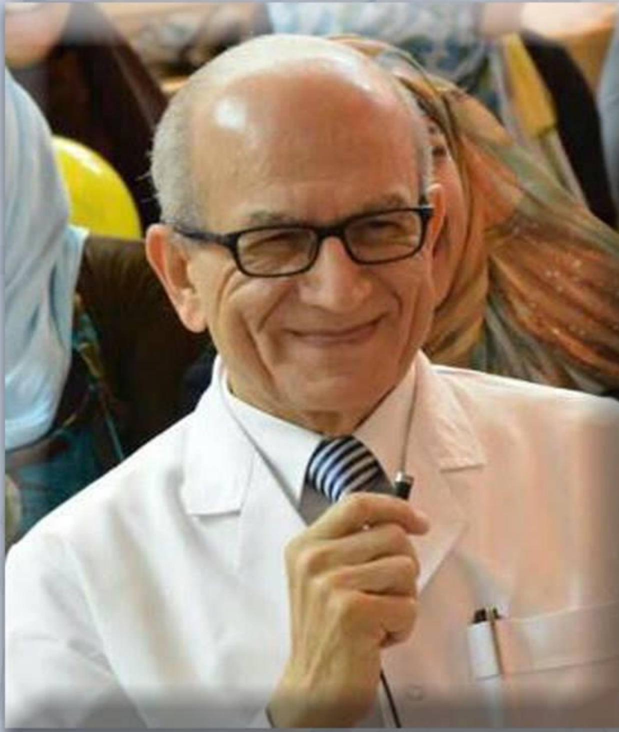




BIOCHEMISTRY

Prof/ Rasheed Bahgat

Carbohydrate Metabolism

Uronic acid pathway- Galactose metabolism- Fructose metabolism

Medical Sha3bta
KASR ALAINY
CAIRO UNIVERSITY - FACULTY OF MEDICINE

2ndYear

VISIT…

LANZAROTE Caliente.com

هنعيد آخر جزء اتكلمنا عليه فى HMP (pentose pathway)

- **له غرضين:**

1- يطلع pentoses علشان Nucleosides & Nucleotides

2- يطلع NADPH عشان many reductases & hydroxylases

- فالـ Reductases تشمل (Glutathione Reductase)

- وده بيحول ال Glutathione من الـ oxidized لـ reduced form, و ده مهم للتخلص من الـ H_2O_2 بيديله (H) يحوله لـ H_2O وهو يرجع كما كان Oxidized Glutathione وده بيتم عن ريق Enzyme اسمه Glutathione Peroxidase ويحتوي على (Se)

- واللي هيدي H للـ Oxidized Glutathione عشان يحوله لـ reduced بواسطة أنزيم Glutathione reductase هو الـ $NADPH+H^+$

وده بيجيب الـ H منين ؟؟! من الـ Pentose-phosphate pathway

- **ضرر الـ H_2O_2 :** إنه بيعمل Oxidation of certain enzymes في الجسم تشمل: 1- Nucleic acids وده بيسبب Cancer

2- Proteins & PUFA (phospholipids) اللي موجودة في ال Cell Membrane وده بيسبب Inflammation و Atherosclerosis

∴ دوره مهم جدًا للتخلص من الـH_2O_2.

- **بالنسبة للـ RBCs** الـ Reduced Glutathione بيحافظ على الـ SH اللي موجودة في الـ Hemoglobin في الـ Reduced state فيمنع الترسب بتاعه وإلا الـ Hemoglobin هيترسب داخل الـ RBCs وكمان ال Cell membranes بتاع الـ RBCs يحتوي على Phospholipids & Proteins وممكن تتأثر بالـ H_2O_2 لأنها باستمرار بتشيل O_2 على الـ Hb وده بيطلع أحياناً H_2O_2 فلو اتعملها oxidation يحصل Hemolysis

-إذا ال Reduced Glutathione والـ HMP مهم جداً في الـ RBCs

• Deficiency of the enzyme G6pD in RBCs

أحيانا بيحصل Mutation في الـG6pD gene
وده هو الـMost common Enzymopathy
أكثر إنزيم بيحصل فيه Mutation (400 million people)
والـGene بتاعه carried on X-chromosome وبالتالي النقص بتاعه
يعتبر X-Linked recessive disease ... يعني Recessive عند الـFemale بس لأنها
عندها 2X-chromosomes فلو واحد مصاب ممكن التاني سليم (لكن الـMale لا)

- في حوالي 400 نوع من الـMutations في الإنزيم ده ودول بيأدوا لدرجات مختلفة من نشاطه, بمعنى إنه مش لازم يقف تماماً عن العمل ولكن ممكن يضعفه حسب نوع الـMutation
فلو كانت:1- نوع بيخلي في نقص شديد في الإنزيم فيكون في Hemolysis باستمرار و يعملّي Chronic hemolytic anemia
2- ولو الضعف متوسط يؤدي إلى Hemolysis ولكن بعد التعرض لـOxidizing agents وتبقى الـ anemiaخفيفة متقطعة
3- ولو كان النقص خفيف بردو يبقى بعد التعرض لـOxidizing agents

- في كتاب القسم مكتوب Severe مرتين ......
صلحوها تبقى: Severe, Moderate & Mild

- مكان الـHb محتاج protection واو ماحصلتش يبقى هيترسب في صورة Heinz bodies نتيجة Failure of protection of SH group
فالـHb molecules يمسكوا ف بعض عن طريق SH ويترسب
والـInduction of hemolysis بيكون عن طريق ال
1- Infection => ++ production of oxidizing agents
2- وبعض الأدوية زي الـPrimaquine, acetanilide & Sulfa drugs
3- وكمان الـ Fava beans ولذلك لما الفول يعمل Hemolysis عند بعض الناس الحالة ديه بتتسمىFavism

- ## NADPH Oxidase :

موجود في الـCell membrane بتاع الـPhagocytic cells زي الـ Monocytes & Neutrophils بيعملوا Engulfing of bacteria وده بيعمل تنشيط للإنزيم ده فيحول الـ$2O_2$ إلى $2O_2°$ (Super oxide ion)



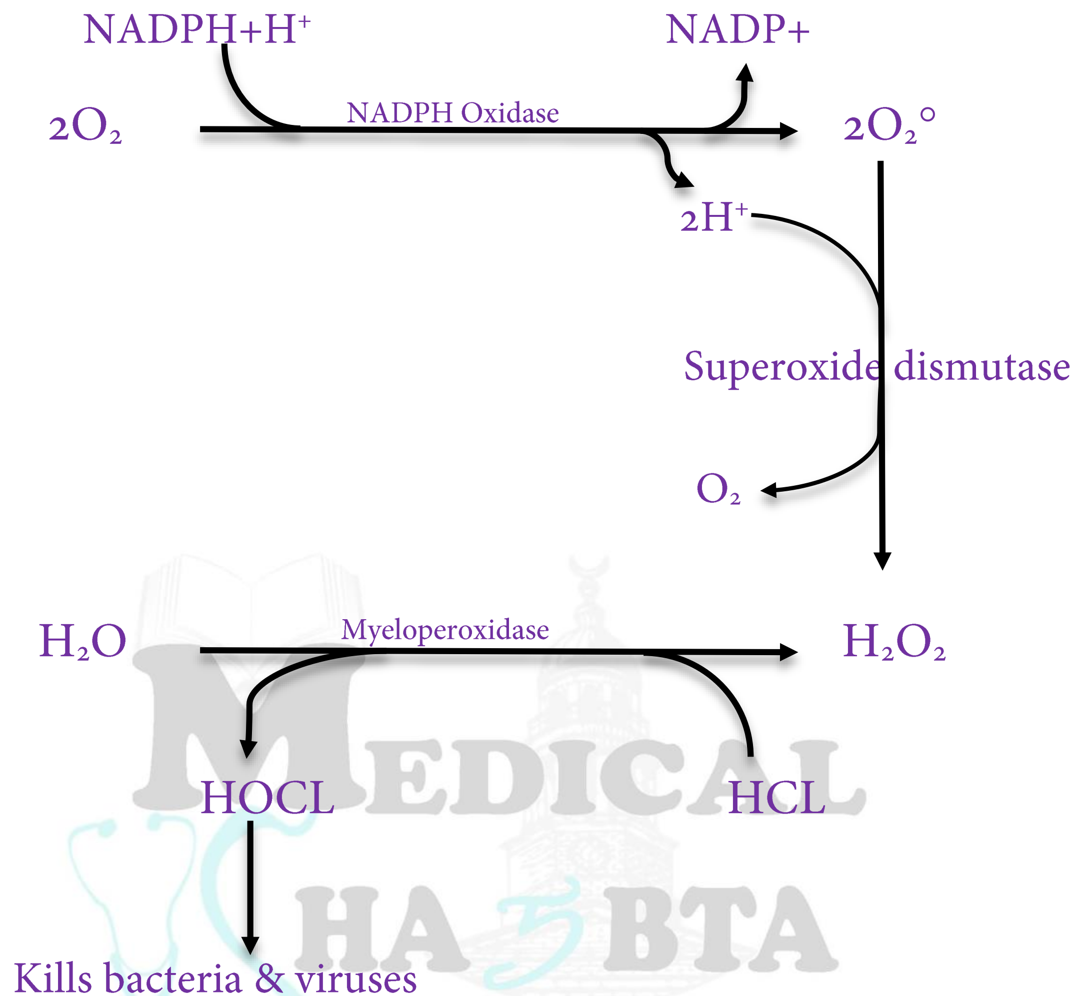
-باخد 2electrons من الـ$(NADPH+H^+)$ من الـH ومن الـNADP نفسه وبالتالي يتحول لـ$NADP^+$ والـH فقد إلكترونة وأنا عندي H من الأول فيطلع عندي $2H^+$ والألكترونين اتشالوا على 2 oxygen molecules والنقطة ديه (°) معناها إن في electron في الـouter shell المستوى الخارجي بتاعه, وبعدين ييجي إنزيم تاني اسمه Superoxide dismutase ياخد electron من 1oxygen molecule و يديها للتانية فيطلع O_2 ويتبقى 1Oxygen molecule carrying 2 electrons ... ومع الـ $2H^+$ اللي طلعوا دول يتكون H_2O_2

وبعد كده الـH_2O_2 بإنزيم تالت اسمه Myeloperoxidase موجود في الـPhagocytic cells يأكسد الـH_2O_2 إلى H_2O و الـO تروح للـHCL تعملّي HOCL وده اسمه Hypochlorus acid => To kill bacteria & viruses

وده لأنه Strong oxidizing agent وده بنسميه Respiratory burst .... لأن الخلية لما بتتعرض لبكتيريا الـ Oxygen consumption بيزيد جدا

- **ملحوظة:**

Dismutase إنزيم بيشتغل على one compound ياخد منه 2molecules يعمل في واحد oxidation و التانيreduction



- **لو حصل نقص بقى في الـNADPH oxidase** يحدث مرض يسمى

-Chronic granulomatous disease

Granulomatous يعني جزء مكلكع موجود تحت الجلد أو أماكن أخرى نتيجة أن البكتيريا دخات فهاجمتها الـWBCs ولكن هنا لم تستطع التخلص من البكتيريا لنقص هذا الإنزيم وبالتالي More WBCs are attracted by chemotaxix والـWBCs الكتير دي هتموت طبعاً لأن البكتيريا هتغلبها وبالتالي تعمل Pus cells = Dead cells

وكده خلصنا Pentose phosphate pathway

Uronic acid pathway

- وده بيعمل glucuronic acid وده كان glucose وأكسدنا الـ primary alcohol group اللي هي آخر (c) رقم (6) CH_2OH بدون أكسدة الـ aldehyde group .

١- أول خطوة دائما بحول Glucose الى Glucose-6-phosphate

٢- ننقل الـ(P) من رقم (6) الى رقم (1) عن طريق انزيم اسمه phosphoglucomutase

ليه سميناه mutase ؟ لأنه بينقل chemical group من ذرة لأخرى في نفس المركب



دلوقتي رقم (1) بقت free ممكن نأكسدها ولكن قبل ذلك نشبك في رقم (1) (UMP) هنجيبه من UTP (uridine Triphosphate)

U-Ⓟ~Ⓟ~Ⓟ هنكسر الbond بين 1P وبين 2&3P ويتبقى (P) رقم (1) بس ماسكة في (U) وننقلها الى (1C) في الـ G1P والناتج يسمى Uridine di phosphate Glucose (UDP-Glc)

كأني برجع التفاعل بالعكس كأني بشبك الـ 2P مع الـ UDP-Glucose ويسمى UDP-Glucose pyrophosphate والتفاعل ده في الحقيقة irreversible لأن الـpyrophosphate بسرعة بيتكسر بانزيمات موجودة في الخلايا اسمه pyro phosphatases لكن لو عندي pyro phosphates كتير التفاعل يصبح reversible والـhigh energy bond الموجودة في الـpyrophosphate لما بيكسرها للاسف مش بتستفيد بيها في صنع ATP لأنه معندوش enzyme يعمل كدة، وده علشان ميبقاش التفاعل reversible

- ودلوقتي هأكسد الـ(C) الأخيرة

-هحولها من alcoholic group إلى COOH والأكسدة ديه بتتم على مرحلتين **ليه ؟!؟!!**

لأني بأكسد الـ Alcohol <= Aldehyde وبعد ذلك

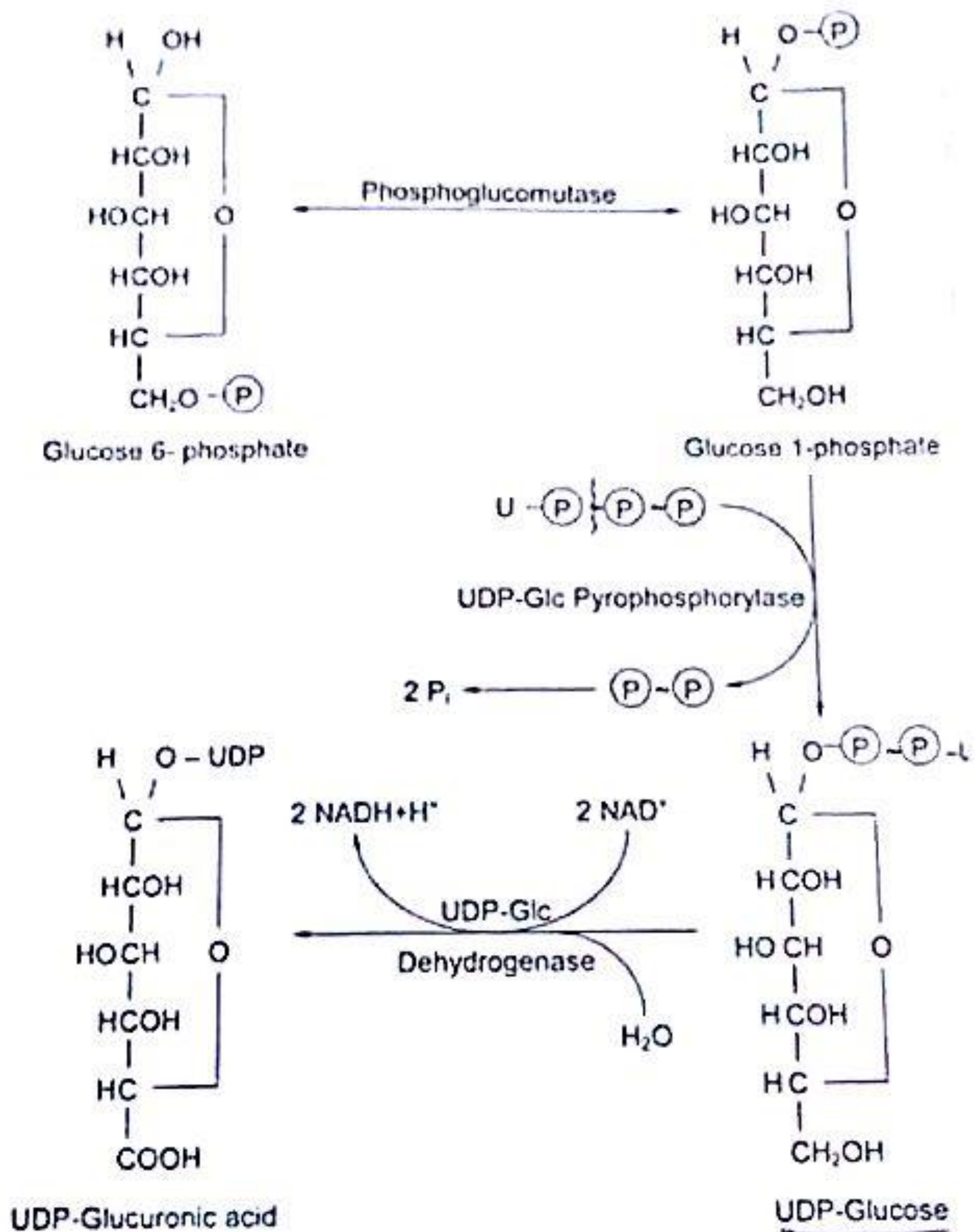
بأكسد الـAldehyde <= Carboxyl

- CH_2OH => CHO => COOH

ولذلك محتاج $2NAD^+$ كل واحدة تعمل Oxidation ولازم H_2O لأن في H ناقص لأن الـ CH_2OH فيها 3 فقط ولكن محتاج (5H) : 4H يروحوا للـNAD^+ .. و 1H تروح للـCOOH

-والإنزيم اسمه UDP-Glc dehydrogenase وبينتج UDP-Glucuronic acid وكده عملناactive glucuronic acid يعني ممكن استخدمه لأغراض مختلفة

THE URONIC ACID PATHWAY



- **فوائد الـUDP-Glucuronic acid :**

1-مصدر للـGlucuronic acid اللي بعمل بيه GAGs

*GAGs تحتوي على Glucuronic acid

2-بتخلص من بعض المواد بإني أشبك فيها الـacid ده .

Bilirubin المادة الصفراء - Steroid hormones – phenols of acids بشبك فيهم الـacid علشان يبقوا Polar وبالتالي

Soluble in water, so excreted in urine

وكل ده عن طريق UDP-Glucuronyl transferase

3-**لسة عندي acid اعمل فيه ايه ؟؟!** أشيل منه UDP بالماء ويعطي Glucuronic acid وبالـReductase أحوله لمادة اسمها L-Gluconic acid ...... وبالنسبة للـ Lower mammals ممكن أعمل Vitamin C (L-Ascorbic acid) وبالتالي الـ Lower mammals (Cats, rats, Horses) لا يحتاجوا إلى vitamin C لأنهم بيصنعوه في جسمهم ولكن الأنسان لا يستطيع

- **أمال يحصل ايه في الإنسان ؟؟!**

الـ L-Gluconic acid يتحول إلى L-Xylulose وده يتحول إلى Xylitol بإنزيم اسمه L-Xylulose reductase ثم إلى D-Xylulose وده بأعيد استخدامه في الـHMP pathway

ولو الإنزيم ده مش موجود يبقى مش هقدر أكون D-Xylulose وبالتالي الـL-Xylulose مش هستخدمه وينزل في الـUrine وتسمى Essential Pentosuria

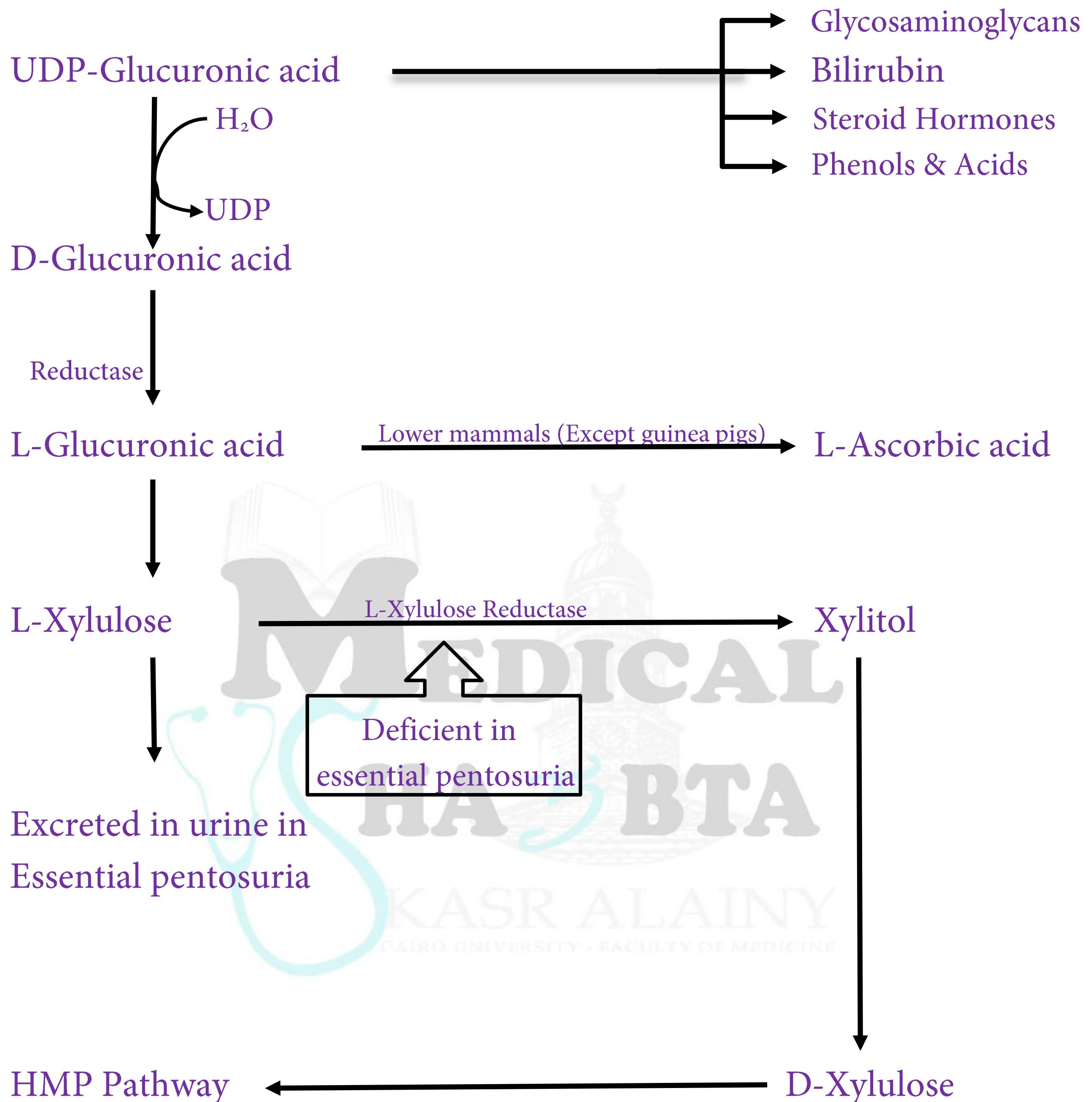
- هل ده خطأ في الـPentose phosphate pathway ؟؟!!

لأ .. ولكن الخطأ في الـUronic acid pathway

- **طب ليه سميتها Essential ؟؟!!**

لأن زمان كنا بنسمي الحاجة اللي مانعرفش سببها Essential لكن دلوقتي عرفنا سببها ولكن الاسم متزال موجود

Pentoses can’t be phosphorylated لو أكلت Alimentary pentosuria‎بالمقارنة مثلاً بالـ
هتنزل في الـUrine ... ولأن كلمة Alimentary ليها علاقة بالأكل



- **ملحوظة:**

-الـHMP pathway لا ينتج منه ATP نهائي لأنه لا يوجد NADH

-والـUronic acid pathway لا ينتج منه ATP ولكن الكلام ده مش absolutely correct.....
ولكن نظرياَ ممكن ندخل NADH ويطلع ATP ولكن هذا ليس الغرض الأساسي منه

Galactose Metabolism

- لازم نعرف مصادر الـGalactose عشان لو حصل Error في الـ Metabolism لازم امنع أكل المصادر ديه ... وهي المصدر الوحيد Lactose of milk
- Uptake of galactose is independent of insulin only in liver
- Steps:

-أولاَ: لازم أحول الـGalactose إلى Glucose

-وكمان لازم نعرف ازاي نحول الـGlucose إلى Galactose لأني لو ماخدتش الـGalactose في الأكل لازم أدخره للجسم لأنه مهم في تفاعلات ومركبات مهمة زي الـGAGs

- **نبدأ بتحويل الـGalactose إلى Glucose :**

١- نشبك Ⓟ في الـ C رقم 1



والتفاعل ده زي Glucokinase & Hexokinase إنه Irreversible لنفس السبب إن ATP استخدمته واكن الناتج هنا Gal-1-P مع UDP-6-p زي الـGlucose

٢-يتفاعل Gal-1-p مع UDP-Glc اللي لسة عارفين بنعمله ازاي ونعمل تبادل ال-Glc P~P-U إلى Gal-1-P .. ويتحول إلى (UDP-Galactose) Gal-P~P-U والإنزيم اسمه Uridyl Transferase لأنه بينقل Uridyl من UDP-Glc إلى Gal-1-P

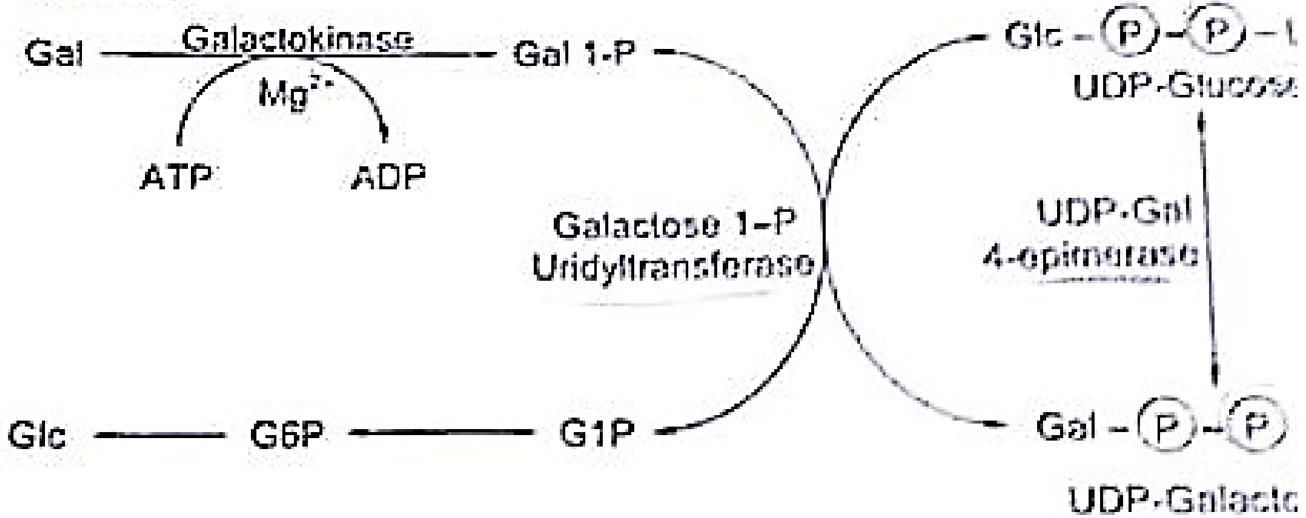
٣- لازم احول الـGal إلى .Glc **إزاي ؟؟!!**

بحول الـUDP-Galactose إلى UDP-Glucose بواسطة الإنزيم UDP-Gal4-epimerase لأنهم Epimers عند C4 والـUDP-Glucose الناتج ده بستخدمه تاني في تحويل الـGal إلى UDP-Glucose وهكذا

I. Conversion of Galactose to Glucose

Only in the liver.

A. Steps



والـGlc-1-P الناتج ده هو اللي بيديني G6P ثم Glucose ولكن الـUDP-Glucose يستخدم كعامل مساعد فقط لكن مش هو اللي بيديني Glucose لأن الـG1P هو اللي بيعمل كده

-لو أي واحد في التلاتة Enzymes دول نقص:

1-Galactokinase
2-Galactose 1-P Uridyl transferase
3-UDP-Gal4-epimerase

مش هقدر أحول الـGal. إلى Glc فتزيد كميته في الدم وتبقى Galactosemia وينزل في الـUrine (Galactosuria) والـUridyl transferase هو الـ most common deficiency وهو الـLeast serious

++ Lactose → Galactosemia
→ Galactosuria
→ Cataract (ماء عين (اعتتام عدسة العين)

Gal —Aldose reductase→ Dulcitol (Alcohol of galactose) …
Accumulate in the eye lens ⟶ Osmotic damage (يسحب ماء)
∴ Cataract

Uridyl transferase deficiency → Hepatomegaly (Liver damage) / Mental Retardation / Hypoglycemia … WHY ??!!!!

لأن مش بس الـGal هيزيد ده كمان الـGal-1-P هيزيد ومشكلته إن الـPhosphate اللي داخل الخليو هيمسك فيه ويقل وبالتالي يخلص الـATP من الخلية ماقدرش أجدده لأني محتاج P والـATP مهم جداً علشان الـPumps اللي فيها اللي بتطلع الNa^+ للخارج وبالتالي يتراكم الـNa^+ داخل الخلايا ويسحب H_2O ويحصل Swelling لذلك يحدث Hepatomegaly ويكبر في الحجم وذلك لأن الـLiver هو اللي بيحصل فيه الـpathway ده

- **ليه بيحصل Hepatomegaly ؟؟!**

لأن الـATP بحتاجه في الـGlycogenolysis فلا يحدث وأيضاً تكسير الـGlycogen محتاج Pi وبالتالي مفيش Glucose .... ∴ Fasting Hypoglycemia

ودي بعد كده هي اللي بتعملي Mental retardation

- **العلاج :**

-الأكل خالي من الـGalactose

لأن الحالة دي منذ الولادة لأن ده نقص إنزيم ولذلك الطفل لازم ياخد لبن صناعي لا يحتوي على Lactose

-في إنزيم آخر ممكن يتكون في الجسم اسمهك UDP-Gal. pyrophosphorylase وده بيخلصني من Gal-1-P إزاي ؟؟!



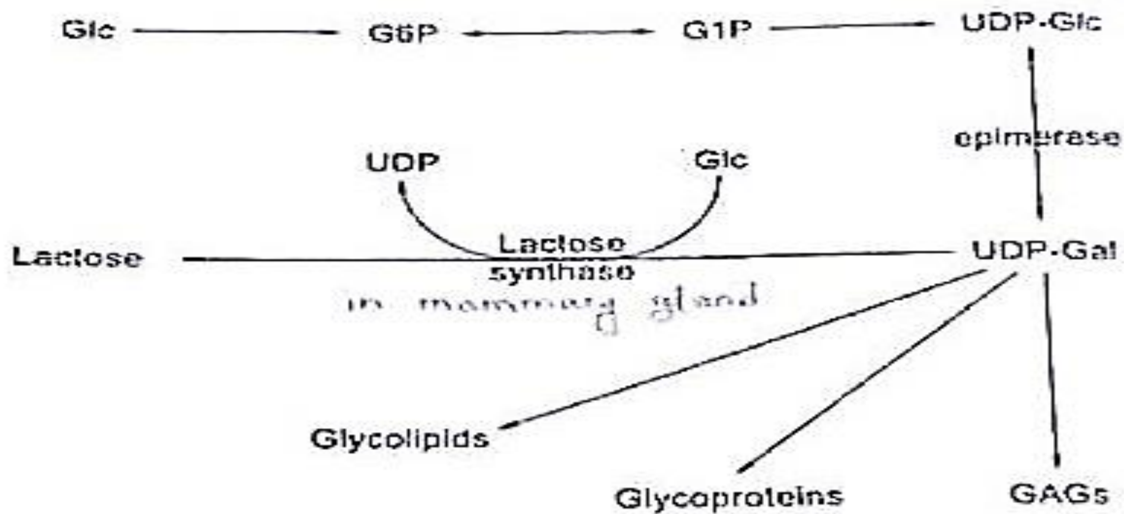
- **ملحوظة:**

-الـLactose intolerance ده بيطلق على نقص Lactase ونقص هضم الـLactose في الـIntestine

- **تحويل الـGlucose إلى Galactose:**

الـGlucose نحوله إلى G6P كامعتاد ثم إلى G1P ثم إلى UDP-Glc وأحوله إلى UDP-Gal بواسطة epimerase وده استخدمه في الـGAGS, Glycoproteins & Glycolipids وكمان أحوله إلى Galactose في الـMammary gland

II. Conversion of Glucose to Galactose



• Fructose Metabolism

-مصادره في الأكل العسل الأبيض Honey والـFruits أما العسل الأسود فيه Sucrose اللي هو برده بيتكون من Fructose والـFructose موجود بردو في المشروبات الغازية بيحطوه عليها عشان يسكروه, بالإضافة طبعاً للـSucrose اللي هو موجود في Molasses of table sugar (العسل الأسود)

-لازم نعرف برده ازاي:

1-نحول الـFructose إلى Glucose والعكس

- **تحويل الـFructose إلى Glucose :**

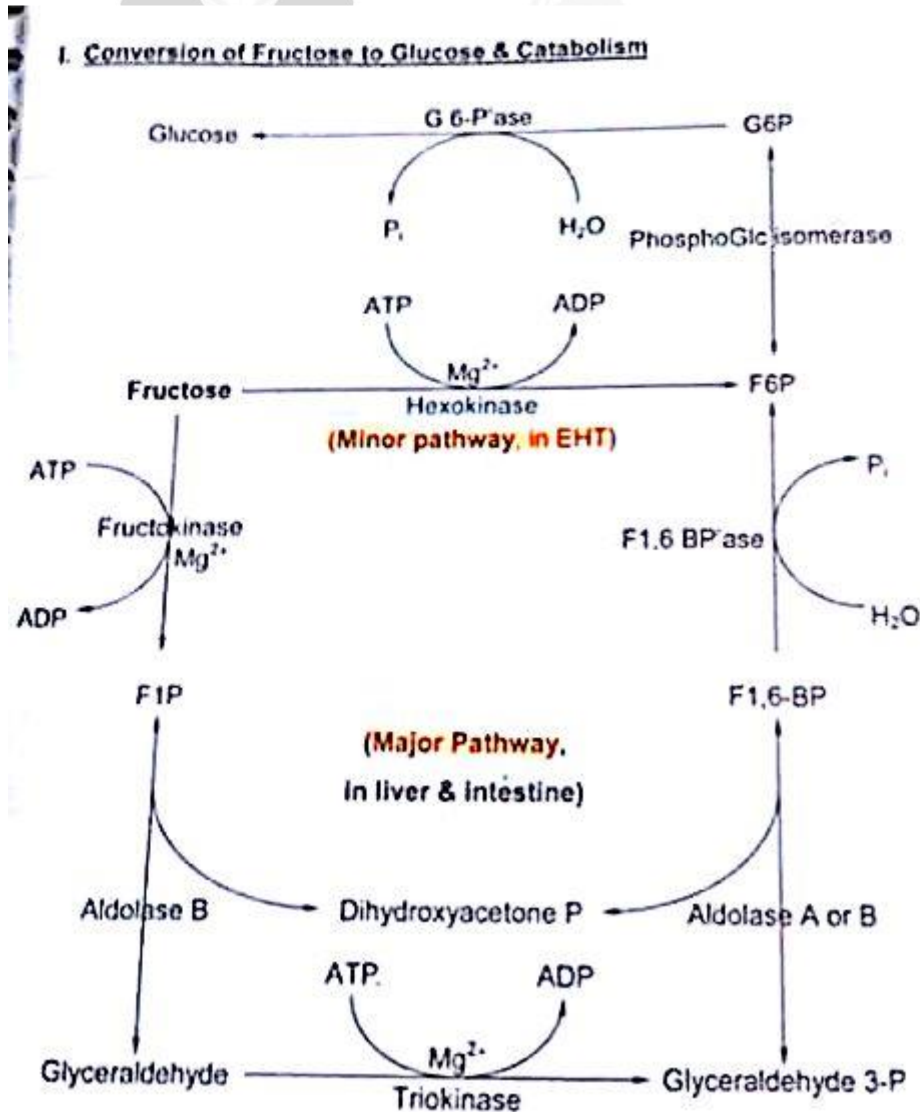
1-زي ما قلنا قبل كده إن الـFructose ممكن اشتغل عليه بالـHexokinase ولكن الـAffinity أقل بكتير **ليه ؟!؟!!** لأن في Inhibitor و هو الـGlucose نفسه و علشان كده طالما الـGlucose موجود الـFructose will not be metabolized باستخدام الـHexokinase (Minor pathway) إلا لو الكميات ضخمة جداً و ده لا يحدث وينتج منه F6P وكده أحوله إلى G6P وبعد كده Glucose ...... ولكن ده نادر لما بيحصل

- Major pathway:

١) نستخدم الـFructokinase واطلع F1P زي هناك في الـGalactose ولو الإنزيم ده مش موجود يحدث بردو Fructosemia & Fructosuria

٢) وبعد كده يتكسر إلى مركبين باستخدام Aldolase B إلى Dihydroxyacetone و Glyceraldehyde برده .... **مين فيهم اللي هياخد الـP ؟؟!**
الـ Dihydroxyacetone لأن دا النص اللي فوق هو اللي فيه P
والـGlyceraldehydeلازم أحوله إلى Glyceraldehyde3P بإنزيم مخصوص اسمه Triokinase وبعد ذلك الاتنين مع بعض
Dihydroxy-P + Glyc.3P يكونوا F1,6-B-P وارجع بالتفاعل إلى F6P ثم إلى G6P ثم إلى Glucose ... وده لو كنت محتاج Glucose
-طيب لو كنت مش محتاج ؟! نكمل تكسير الـ Glyceraldehyde3-P ونحول كمان الـDHAP إلى Glyc.3P ونكمل التكسير بتاعه

-يبقى المصير على حسب هل أنا بعد كده عايز أكمل Catabolism of Fructose ولا ابني Glucose



-وأيضاَ لو نقص الـAldolase B يحدث تراكم للـFructose

Fructosemia – Fructosuria – Trapping of P – Hypoglycemia

- **ملحوظة أخيرة:**

مين أسرع في الـ Metabolism الـGlucose ولا الـFructose ؟؟!

-الـFructose أسرع لأن الـKey enzyme بتاع الـGlycolysis هو Phosphofructokinase وده ماعليهوش Regulation, وده مستعملوش هنا وده بيعمل مشكلة لما الناس تاخد سكر كتير في الأكل لأنه

الـVery rapidly metabolized وعيب كده إنه هيتحول إلى Fats بسرعة

ويزيد TAG



- VLDL & LDL in plasma
- TAG & Cholesterol in plasma
- Fatty liver

